

**Über das Verhalten der 17-Ketosteroide im Urin
bei Männern mit verschiedenen
chirurgischen Erkrankungen vor und nach
einem ACTH-Stress**

Gerhard Landgraf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. K. FREY

ÜBER DAS VERHALTEN DER 17-KETOSTEROIDE IM URIN BEI MÄNNERN

MIT VERSCHIEDENEN CHIRURGISCHEN ERKRANKUNGEN VOR UND

NACH EINEM ACTH-STRESS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Landgraf

aus

Bodenmais

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. E. K. FREY
Mitberichterstatter : Priv. Doz. Dr. W. HARTENBACH
Dekan : Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1958

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München unter der Anleitung des Herrn Priv. Doz. Dr. Walter Hartenbach, dem ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung während der Arbeit meinen herzlichen Dank ausspreche.

Herrn Professor Dr. E. K. Frey danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Theoretischer Teil:

Kurze Beschreibung der physiologischen Funktionen der Hypophyse mit geschichtlichem Rückblick

Das ACTH:

- a.) Chemie und Wirkung
- b.) Regulation der ACTH-Aktivität

Die Nebennierenrinde:

- a.) Ausfallerscheinungen nach Entfernung der NN
- b.) Produkte der Nebennierenrinde
- c.) Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel
- d.) Einfluss auf den Proteinstoffwechsel
- e.) Einfluss auf Salz- und Wasserhaushalt
- f.) Einfluss auf Blut, lymphatische und mesenchymale Gewebe

Die Bedeutung der HVL - NNR - Achse

Nomenklatur, Herkunft und Bedeutung der 17-Ketosteroide

Die 17-Ketosteroide und der diagnostische ACTH-Stress in der Chirurgie

Eigene Untersuchungen:

- a.) Einteilung der Patienten
- b.) Methodik ihrer Untersuchung

Ergebnisse

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Einleitung

Die Tatsache, dass auch dem erfahrenen Operateur trotz Berücksichtigung aller mechanischen Momente manchmal der Erfolg versagt bleibt, hat zahlreiche Vorschläge für eine prä- und postoperative Substitutionstherapie geweckt. Besonderes Interesse galt dabei dem Eiweiss-, Vitamin-, Hormon-, Ferment-, und Elektrolythaushalt.

In der vorliegenden Arbeit sollte auf Anregung des Herrn Priv. Doz. Dr. Walter Hartenbach durch die Bestimmung der 17-Ketosteroide vor und nach einem ACTH-Stress festgestellt werden, inwieweit Veränderungen der genannten Hormongruppen eine eventuell vorliegende Gefährdung eines Patienten erkennen lassen und welche Möglichkeiten gegeben sind, durch geeignete Substitutionstherapie diese zu beheben.

Kurze Beschreibung der physiologischen Funktionen der Hypophyse mit geschichtlichem Rückblick

Die Hypophyse, eine in der sella turcica gelegene, erbsengrosse Drüse, produziert nicht nur eine grosse Anzahl von Hormonen, sondern ist auch als Schrittmacher für die Leistungen anderer Hormondrüsen (Testes, Nebennieren, Schilddrüse) verantwortlich und nimmt somit eine zentrale Stellung im endokrinen Geschehen des Organismus ein.

Entwicklungsgeschichtlich bedingt, besteht sie aus einem drüsig gebauten Vorderlappen, in dessen Epithelschläuchen wir nach Berblinger und Burgdorf eosinophile, basophile und Hauptzellen unterscheiden und aus einem nervösen Hinterlappen.

Zwischen beiden liegt der beim Menschen nur rudimentär ausgebildete Mittellappen. Auf die Mittel- und Hinterlappenprodukte sei hier nicht eingegangen, da in diesem Zusammenhang nur die Hormone des HVL, in erster Linie das ACTH interessieren.

Die ersten Beobachtungen über die Rolle der Hypophyse wurden von Ärzten und Pathologen gemacht. Der Schweizer Arzt Chr. F. Fritzsche beschrieb 1884 den Fall eines Mannes, bei dem im Alter von 36 Jahren eine merkwürdige Vergrösserung der Hände, der Füsse, des Unterkiefers, der Nase und Lippen mit gleichzeitiger Verkrümmung der Wirbelsäule eintrat. Die Autopsie ergab eine Vergrösserung der Hypophyse, der aber keine Bedeutung beigemessen wurde.

Später wurden ähnliche Fälle von dem französischen Neurologen Pierre Marie beschrieben, der der Krankheit den Namen Akromegalie gab.

Der erste, welcher die Vergrösserung der Hypophyse als Ursache der Krankheitserscheinungen vermutete war O. Minkowski. Seine Annahme bestätigte sich. Man fand bei Akromegalie eine Wucherung der eosinophilen Zellen des HVL.

Als sich später zeigte, dass der Riesenwuchs auf dieselbe Ursache zurückzuföhren war, war der Einfluss der Hypophyse auf das Wachstum sichergestellt.

In Übereinstimmung damit wurden später bei bestimmten Formen von Zwergwuchs Läsionen der Hypophyse (also Hypofunktion) gefunden.

Der exakte Beweis dafür, dass die Hypophyse ein wachstumsförderndes Hormon absondert, wurde allerdings erst 1921 von H. M. Evans geleistet, dem es gelang durch Injektion von Suspensionen des HVL das Wachstum von Ratten bedeutend zu beschleunigen. Ferner konnten gewisse Fälle extremer Abmagerung (Simmondsche Kachexie) auf degenerative Prozesse der Hypophyse schwere Störungen im Wasserhaushalt (Diabetes insipidus) auf Läsionen im Bereich der Hypophyse oder des benachbarten Zwischenhirns zurückgeführt werden.

Schliesslich deckte eine Reihe anderer Krankheitsbilder (Cushing Syndrom, Dystrophia adiposogenitalis) enge Beziehungen der Hypophyse zum Stoffwechsel und den Genitalfunktionen auf. Durch die Entwicklung einer geeigneten experimentellen Technik wurde ein tieferes Eindringen in diese komplexen Beziehungen möglich. Dabei offenbarte sich bald ein wichtiges Prinzip der endokrinen Steuerung:

Wird die Menge eines im Blut kreisenden Hormons einer von der Hypophyse abhängigen Drüse erhöht, so wird die Sekretion des glandotropen Hypophysenhormons gehemmt. Sinkt die Konzentration des abhängigen Hormons, so wirkt dies als Reiz auf die Hypophyse und sie schüttet vermehrt glandotropes Hormon aus. Auf diese Weise bleibt die Konzentration im Blut einigermassen konstant.

Im einzelnen produziert die Hypophyse (1):

- a.) Hormone die direkt auf die (Nicht endokrinen) Gewebe einwirken:
 - 1.) Das Wachstumshormon (STH)
 - 2.) Verschiedene Stoffwechselhormone
- b.) Hormone welche andere endokrine Drüsen stimulieren (sog. glandotrope Hormone):
 - z.B.
 - 1.) Die gonadotropen Hormone
 - 2.) Das thyreotrope Hormon
 - 3.) Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH)

Das ACTH

a.) Chemie und Wirkung (2):

Das ACTH wurde 1942 von Li, Evans und Simpson aus Schafshypophysen, 1943 von Sayers, White und Long aus Schweinshypophysen kristallinisch rein zur Darstellung gebracht.

Herlant hat es 1953 in den acidophilen Zellen des HVL nachgewiesen.

Es scheint sich um ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von etwa 23000 zu handeln, dessen Isolation allerdings noch nicht gelungen ist.

Als eine internationale Einheit wird heute die Aktivität von 1 mg des internationalen Standardpräparates bezeichnet, gemessen mit dem Ascorbinsäuretest nach Sayers.

Der Blut- bzw. Harnspiegel ist ausserordentlich niedrig und mit den heutigen Methoden kaum nachzuweisen.

Das ACTH stimuliert im Tierversuch bei der Ratte die Zona fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) zur Ausbildung und Ausschüttung der Glucocorticoide (3), während die Bildung und Ausschüttung von Mineralocorticoiden aus der Zona glomerulosa nach Deane und Greep nicht unter dem Einfluss von ACTH stehen soll. Daher betrifft die Atrophie nach Hypophysektomie fast ausschliesslich die Zona fasciculata.

Eine einmalige ACTH-Injektion erzeugt in der Zona fasciculata der Ratten-NNR bereits nach einigen Minuten (nach Sayers) eine Abnahme des Ascorbinsäure- und Cholesteringehaltes und der sudanophilen Substanzen. Die Ascorbinsäureabnahme, die sich nach ACTH-Zugabe auch in vitro nachweisen lässt (Treppermann), dient der Biosynthese der Corticosteroide (Hofmann u. Staudinger). Nach etwa drei Stunden beginnt eine durch Mitosenreichtum charakterisierte Hypertrophie und Hyperämie der Zona fasciculata mit gleichzeitiger Zunahme von Ascorbinsäure, Cholesterin und sudanophilen Substanzen, die nach etwa 24 Stunden den Ausgangswert erreicht oder gar überschritten hat. Als Zeichen der erhöhten NNR-Aktivität findet sich in Blut und Harn eine kurzfristige Steigerung des Gehaltes an Corticosteroiden und 17-Ketosteroiden (3).

Als Folge davon nehmen im Blut die Eosinophilen (Thorn, Forshan, Hartenbach) und Lymphozyten ab, die Granulozyten zu. (Hills). Infolge der Glukoneogenese aus Eiweiss steigen Blut- und Harnzucker (Li, Ingle,

Evans) sowie die Harnsäure- (Watkins, Cobb) und die Stickstoffausscheidung im Harn an, die Wasser- und Chloridausscheidung ist erhöht (Daughaday u. Mc Bryde), Thymus und lymphatische Gewebe atrophieren. (Selye, Baker).

Nach Abklingen der ACTH-Wirkung kommt es in den nächsten zwei Tagen zu NaCl-Retention (Pfeffer, Staudinger). Länger dauernde Zufuhr von ACTH erzeugt in der NNR als Zeichen erhöhten Leistungsniveaus das Bild der "progressiven Transformation" (Tonutti) mit vermehrtem Gehalt an sudanophilen Substanzen, während Ascorbinsäure- und Cholesteringehalt vermindert sind. Die erhöhte Ausscheidung von Corticosteroiden, 17-Ketosteroiden, Harnsäure und Stickstoff im Harn hält an, während die Wasser- und Chloridausscheidung deutlich vermindert ist. Die Hyperglykämie und Glukosurie ist insulinresistent. Das Blutbild zeigt dieselben Veränderungen wie nach einmaliger ACTH-Gabe.

Nach der Konzeption von Selye wird ACTH aus der Adenohypophyse immer dann ausgeschüttet, wenn der Organismus einer Belastung (Stress) ausgesetzt ist, der er zur Zeit nicht angepasst war. Selye unterscheidet drei Stadien des "Allgemeinen Adaptations-Syndroms".

Die Alarmreaktion ist die unspezifische Antwort des Organismus auf eine Belastung und wird durch eine akute ACTH-Ausschüttung aus der Adenohypophyse ausgelöst. Die Erscheinungen gleichen den durch einmalige ACTH-Injektion ausgelösten (Cannonsche Notfallfunktion, vegetative Gesamtumschaltung nach Ferd. Hoff).

Das Resistenzstadium entwickelt sich bei länger dauernder Belastung aus der Alarmreaktion und ist Ausdruck vollzogener Anpassung des Organismus an eine Belastung. Die Erscheinungen gleichen bis auf geringe Abweichungen den durch längere ACTH-Zufuhr hervorgerufenen.

Das Erschöpfungsstadium ist die Folge übermäßig lang dauernder oder zusätzlicher Belastung und damit Ausdruck erschöpfter Anpassungsfähigkeit des Organismus.

Die NNR ist durch übermäßigen ACTH-Einfluss entspeichert.

Die nach einmaliger ACTH-Injektion, bzw. kurzdauernder Belastung auftretenden vegetativen Reaktionen, die Selye als Alarmreaktion bezeichnet, hat Ferd. Hoff seit dem Jahre 1927 mehrfach als "vegetative Gesamtumschaltung" beschrieben.

Sie verläuft in zwei Phasen, nämlich

- 1.) einer ergotropen Phase mit Übergewicht des Sympathikus
- 2.) einer trophotropen Phase mit Überwiegen des Parasympath..

Auch die Ausscheidung der Corticosteroide, 17-Ketosteroide, der Chloride und des Wassers nach ACTH oder Belastung erfolgt entsprechend diesen beiden Phasen (3).

b.) Die Regulation der ACTH-Aktivität (3):

Bezüglich des Auslösungsmechanismus der ACTH-Ausschüttung aus der Adenohypophyse hat man mehrere Möglichkeiten diskutiert. Nach Sayers ist die ACTH-Produktion und Ausschüttung in der Hypophyse ein selbstregulatorischer Vorgang, der auf dem Antagonismus Corticosteroide = ACTH-Produktion beruht. Jede Belastung führt infolge erhöhten Verbrauchs zum Absinken des Corticosteroidspiegels im Blut, wodurch die ACTH-Produktion in der Hypophyse enthemmt wird. Die dadurch bedingte NNR-Stimulation (Alarmreaktion) führt zu Erhöhung des Corticosteroidspiegels im Blut, die die weitere ACTH-Produktion bzw. Ausschüttung in der Adenohypophyse hemmt. Der Corticosteroidverbrauch in den Geweben anlässlich einer Belastung wird möglicherweise durch Adrenalineinwirkung erhöht (Sayers).

Nach Long wird die ACTH-Ausschüttung aus der Adenohypophyse durch Adrenalin stimuliert, das als Sofortreaktion auf jede Belastung (Notfallfunktion von Cannon) aus der Nebenniere mobilisiert wird. Dafür scheint die Tatsache zu sprechen, dass die NNR-stimulierende Wirkung von Adrenalin (Marthe, Vogt) bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt (Long, Fry), was von Pickford allerdings bestritten wird. Sie wird wieder auslösbar, wenn die Adenohypophyse in die vordere Augenkammer transplantiert wird (Mc Dermott, Fry). Da andererseits die NNR-Stimulation auch bei total sympathektomierten Tieren und bei Tieren mit denervierten oder demedullierten Nebennieren durch Belastung auslösbar ist, muss ausser der Adrenalinsekretion noch ein anderer Mechanismus für die ACTH-Abgabe aus der Adenohypophyse eine Rolle spielen. Long und Mitarbeiter nehmen einen doppelten Mechanismus an und zwar einen schnellen, autonomen Mechanismus mit Aktivierung der Adenohypophyse durch Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark (Cannons Notfallfunktion)

und einen langsamen Stoffwechselmechanismus, der von der Adrenalin-ausschüttung unabhängig ist.

G. W. Harris hat durch gezielte Reizung bzw. Zerstörung isolierter Hypothalamusabschnitte sowie durch Unterbrechung und Rekanalisation des hypophysären Pfortadersystems nachgewiesen, dass die ACTH-Sekretion aus der Hypophyse, mag sie nun durch die Höhe des Corticosteroidspiegels im Blut oder durch Adrenalin-ausschüttung stimuliert sein, unter der Kontrolle des Hypothalamus steht und von der Intaktheit sowohl der hinteren Abschnitte des Tuber cinereum bzw. Corpus mamillare, wie der portalen Gefässverbindung zwischen Adenohypophyse und Tuber cinereum abhängig ist.

Fortier nimmt einen doppelten Mechanismus für die ACTH-Sekretion aus der Adenohypophyse an und zwar einen rein humoralen nach Stimulation durch Adrenalin, Histamin, Kälte usw. und einen neurohumoralen über Hypothalamus und Pfortadersystem nach nervösen oder emotionalen Stimuli.

Die Nebennierenrinde

a.) Ausfallserscheinungen nach Entfernung der Nebennieren (4):

Entfernt man bei einem Tier im Experiment die beiden Nebennieren, so treten Ausfallserscheinungen auf, die nach etwa einer Woche zum Tode führen. Seitdem es gelungen ist, Rinde und Mark getrennt zu zerstören (Biedl), weiss man mit Sicherheit, dass der fatale Ausgang einer vollständigen Entfernung nur auf die Entfernung der NNR zurückgeführt werden muss.

Die wichtigsten Symptome lassen sich etwa folgendermassen zusammenfassen:

- 1.) Adynamie, Hypotonie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Widerstandslosigkeit bei irgendwelcher Beanspruchung des Organismus.
- 2.) Verlust an Mineralstoffen, besonders an Na- und Cl-Jonen im Urin, Na- und Cl-Jonenkonzentration im Blut und Plasma, sehr grosse Empfindlichkeit gegen Kaliumsalze (schon die Zufuhr kleiner Mengen kann tödlich wirken).

3.) Tendenz zur Hypoglykämie und zu Erschöpfung des Glykogenvorrates der Leber, Erhöhung des Nichteiweiss-Stickstoffes im Blut und verminderte N-Ausscheidung.

Die Gruppierung der Symptome zeigt, dass auf dem Gebiet des Mineralhaushaltes, sowie beim Kohlehydrat- und Eiweissstoffwechsel Störungen auftreten.

b.) die Produkte der Nebennierenrinde (4):

Durch Isolierverfahren konnten bis heute etwa dreissig verschiedene, sterinartige Stoffe in kristallisiertem Zustand aus NNR-Brei dargestellt werden, deren Chemie durch Untersuchungen von Kendall, Winterstein und Reichstein wesentlich geklärt worden ist. Sie leiten sich ausnahmslos von dem Kohlenwasserstoff Prägnan ab.

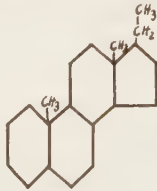


Abb. 1: Pregnan

Die NNR-Hormone werden heute allgemein als Corticosteroide, ihre Ausscheidungsprodukte als Corticoide bezeichnet.

Nur sechs dieser Produkte haben sich in den bisherigen Testmethoden als wirksam erwiesen, nämlich das Cortison, das Hydrocortison (17-Oxycorticosteron), das Corticosteron, das 11-Dehydrocorticosteron, das Desoxycorticosteron (Cortexon) und das neuerdings entdeckte Aldosteron (5), ein Steroid mit ausserordentlich starker Wirkung auf den Mineralstoffwechsel.

Nach ihrer biologischen Wirksamkeit teilt man die Rindenhormone in Glucocorticoide (Hormone, die vorwiegend auf den Kohlehydrat- und Eiweissstoffwechsel einwirken) und Mineralocorticoide (Hormone, die vorwiegend den Mineralstoffwechsel beeinflussen) ein. Dabei handelt es sich allerdings nur um quantitative Wirkungsunterschiede, denn alle diese Hormone besitzen eine gemeinsame Cortinwirkung, d.h. sie nehmen Einfluss sowohl auf den Mineral- als auch den organischen Stoffwechsel.

Glucocorticoide

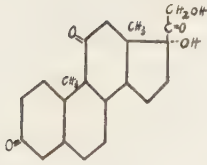


Abb. 2: Cortison

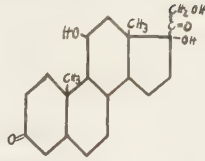


Abb. 3: Hydrocortison

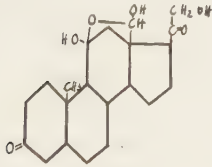


Abb. 4: Aldosteron

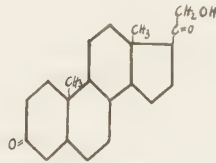


Abb. 5: Desoxycorticosteron

Mineralocorticoide

Nach Selye (6) kommt den Glucocorticoiden noch eine antiphlogistische, den Mineralocorticoiden eine prophlogistische Wirkung zu.

Daneben produziert die NNR auch noch Hormone, die zur Gruppe der Sexualhormone zu rechnen sind.

c.) Der Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel (4):

Für die glucocorticoide Wirkung der Rindenhormone scheint in erster Linie die Stellung des Sauerstoffs an C_{11} wesentlich zu sein. Bei Mangel an Glucocorticoiden kommt es zur Hypoglykämie und zum Schwinden der Glykogenreserven der Leber. Ausserdem ist der Körper nicht mehr imstande, seinen Kohlehydratbestand aufrecht zu erhalten wenn keine Kohlehydrate zugeführt werden oder wenn mehr verbraucht wird. Bei hypophysen- bzw. nebennierenlosen Tieren besteht eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegen Insulin, die sich durch Rindenhormone leicht beheben lässt.

Die mangelnde Fähigkeit dieser Tiere, ihre Blutzuckerkonzentration und die Glykogenreserven der Leber aufrecht zu erhalten erklärt sich dadurch, dass beim Fehlen der Rindenhormone die Glukoneogenese

stark verlangsamt ist. Wenn genügend Kohlehydrate von aussen zugeführt werden treten diese Störungen nicht auf, sobald aber der Organismus auf die Neubildung von Zucker angewiesen ist, kommt es zu einer raschen Erschöpfung seiner Kohlehydratreserven.

Umgekehrt bewirken Rindenextrakte beim Normalen, fastenden wie beim nebennieren- und hypophysenlosen Tier eine Auffüllung der Glykogenvorräte besonders der Leber. Die Stickstoffausscheidung steigt an, ein Zeichen dafür, dass der Zucker aus Eiweiss gebildet worden ist.

Es ist noch nicht bekannt, auf welche Weise die Rindenhormone in die Glukoneogenese eingreifen. Man vermutet u.B., dass bei ihrem Fehlen die Desaminierung der Aminosäuren verlangsamt ist, es gibt aber keinen sicheren Anhalt dafür.

Eine zweite Wirkung der Glucocorticoide besteht, wie Ingle im Tierversuch nachgewiesen hat, in einer Hemmung der Glukoseoxydation in den peripheren Geweben. Sie lässt sich auch aus der Tatsache schliessen, dass bei NNR-Insuffizienz der Respirationsquotient ansteigt.

Eine hauptsächliche Funktion der Glucocorticoide der NNR besteht also darin, den Kohlehydratbestand des Organismus auch bei fehlender äusserer Zufuhr zu erhalten. Das wichtigste Mittel dazu ist, neben der Bremsung der Glukoseoxydation, die Glukoneogenese aus Eiweiss.

d.) Der Einfluss auf den Proteinstoffwechsel (4):

Im Gegensatz zum Wachstumshormon des HVL, das die auf- und abbauenden Vorgänge in der Zelle zugunsten des Eiweissaufbaues verschiebt, beeinflussen die Rindenhormone die Stickstoffbilanz des Organismus in umgekehrter Richtung.

Verabreichung von Rindenextrakten bewirkt beim normalen, hungernden Tier eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Urin. Umgekehrt ist beim nebennierenlosen Tier die Harnstoffausscheidung viel geringer als beim normalen und kann durch Rindenhormone wieder auf normale Werte gebracht werden. Die Wirkung der Rindenhormone auf das Eiweiss ist also eine katabolische; ein beträchtlicher Teil der mobilisierten Aminosäuren dient dabei der Zuckerbildung.

Die Hypothese, dass die Rindenhormone bei der Desaminierung der Aminosäuren eingreifen, ihr Wegfall beim nebennierenlosen Tier daher die

Aminosäuren stabilisieren, ihre vermehrte Zufuhr den Verbrauch der Aminosäuren durch Glukoneogenese und Oxydation fördern und dadurch eine erhöhte Stickstoffausscheidung herbeiführen würde, steht mit anderen Beobachtungen in Widerspruch. Wird nämlich einem Tier gleichzeitig mit NNR-Extrakt Glukose verabreicht, so unterbleibt die Erhöhung der Harnstoffbildung, dagegen verhindert der Zucker die vermehrte Harnstoffbildung nicht, die nach Injektion von Aminosäuren eintritt (7).

Würden die Rindenhormone tatsächlich auf der Stufe der Desaminierung eingreifen, so wäre schwer verständlich warum der Einfluss der Glukose verschieden ist, je nachdem die Aminosäuren von aussen zugeführt werden oder aus den Gewebsproteinen stammen. Es ist sehr wohl möglich, dass die Rindenhormone überhaupt nicht in den Stoffwechsel der Proteine und Aminosäuren eingreifen, sondern dass der vermehrte Eiweissabbau eine sekundäre Folge von Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel ist.

Während die Wirkung des Wachstumshormons sich wahrscheinlich auf alle Gewebe erstreckt, scheint sich die der Rindenhormone, soweit sie den Proteinstoffwechsel betreffen, in der Hauptsache auf die Leber zu beschränken.

Einiges Licht über die Wirkung der Rindenhormone auf diese verschiedenen Stoffwechselvorgänge, die zum Teil noch nicht erklärbar sind, ist durch die Untersuchungen und die Theorie von Verzář gebracht worden (8). Hiernach ist eine grosse Zahl von lebenswichtigen Stoffwechselvorgängen an Veresterungen mit Phosphorsäure gebunden. Glukose und Fette werden nur als Phosphorsäureester resorbiert und auch im Zellstoffwechsel sind Phosphorylierungsvorgänge wichtige Zwischenstufen. Für diese Umsetzungen ist nun die Laktoflavinphosphorsäure, ein Bestandteil des gelben Atmungsferments Warburgs notwendig. Das Vorhandensein der Rindenhormone ist nun eine unerlässliche Vorbedingung für das Zustandekommen dieser Phosphorylierungsvorgänge. Verzář stützt seine Theorie besonders auf den Befund, dass durch Monojodessigsäure die Phosphorylierungsprozesse aufgehoben werden, dass aber diese Störung durch Laktoflavinphosphorsäure wieder zum Verschwinden gebracht werden kann, dass ferner nebennierenlose Tiere allein durch Laktoflavinphosphorsäure am Leben erhalten werden können. Hiernach würden also

bei diesen lebenswichtigen Phosphorylierungsvorgängen das Vitamin B₂, also Laktoflavin, das gelbe Atmungsferment und die Rindenhormone zusammenwirken. Dadurch wären die Störungen im Zuckerhaushalt und im Muskelstoffwechsel nach Nebennierenexstirpation bis zu einem gewissen Grade verständlich.

e.) Der Einfluss auf den Salz- und Wasserhaushalt (4):

Der Einfluss der Rindenhormone auf den Mineralhaushalt besteht in einer Förderung der Rückresorption von Na- und Cl-Jonen und einer vermehrten Ausscheidung von K-Jonen. Das eigentliche Na-retinierende Hormon scheint das Aldosteron zu sein. Müller und Mitarb. (9) haben bei allen Zuständen, die zu vermehrtem Na- und Wasserverlust Anlass geben, eine vermehrte Aldosteronausscheidung im Urin festgestellt, was auf eine regulatorisch vermehrte Produktion hinweist.

Umgekehrt kann bei Mangel an Rindenhormonen der Körper Na- und Cl-Jonen nicht mehr in normaler Weise in den Körperflüssigkeiten retinieren und scheidet sie vermehrt im Urin aus. Dementsprechend wird auch die Menge der extrazellulären Flüssigkeit reduziert. Meist ist auch im Blutplasma die Na- und Cl-Jonenkonzentration vermindert.

Die Verminderung der extrazellulären Flüssigkeit bedeutet aber eine Verminderung im gesamten Salzbestand des Organismus. Die Zellen und die Muskulatur werden wasserreicher und enthalten mehr K-Jonen als beim Normalen. Es hat also, entsprechend den osmotischen Gesetzen, eine Verschiebung des Wassers vom extrazellulären nach dem intrazellulären Kompartiment stattgefunden.

Über den Mechanismus der Hormonwirkung wissen wir heute noch nichts Genaueres. Es scheint so zu sein, dass bei einem Mangel an Rindenhormonen die Niere ihre Fähigkeit eingebüsst hat, die Na- und Cl-Jonenausscheidung der Zufuhr anzupassen. Sie lässt zuviel Elektrolyte in den Urin übertreten. Man darf aber deswegen nicht ohne weiteres annehmen, dass die Störungen des Mineralhaushaltes ihre Ursache einzig in einem Versagen des Ausscheidungsorgans haben. Möglicherweise handelt es sich um eine Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes an allen Zellgrenzflächen.

Thorn (10) glaubt festgestellt zu haben, dass die Richtung in welcher die Rindenhormone den Wasser- und Elektrolythaushalt in der Niere beeinflussen nicht von vornherein feststeht, sondern vom physiologischen Zustand des Organismus mitbestimmt wird.

f.) Der Einfluss auf Blut, lymphatische u. mesenchym. Gewebe:

Die Veränderungen im Blutbild, die nach Gabe von ACTH, d.h. unter dem Einfluss der Rindenhormone auftreten sind klinisch besonders wichtig. Es kommt dabei, wie Thron und Mitarb. (11) festgestellt haben, im strömenden Blut sehr schnell zu einer Eosinopenie, die so charakteristisch ist, dass sie als Test für die Leistungsfähigkeit der NNR ausgebaut wurde.

Ebenfalls verringert wird die Zahl der Lymphozyten, während bei den Erythrozyten, Reticulozyten, Thrombozyten und neutrophilen Leukozyten eine Vermehrung eintritt. Das Hb steigt ebenfalls an (12).

Nach Baker (13) kann es unter Umständen zu einer Atrophie des roten Knochenmarks mit sekundärer Verfettung kommen.

Das lymphatische Gewebe wird durch ACTH/Rindenhormone stark gehemmt. Es kommt zur Involution von Thymus und Lymphknoten, sowie zu Auflösungserscheinungen an den Lymphozyten (11).

Auch die Binde- und Stützgewebe werden unter dem Einfluss der Rindenhormone in ihrer Entwicklung gehemmt, es scheint sich um eine Hemmung aller drei Elemente des Bindegewebes (Zellen, Fasern, Grundsubstanz) zu handeln (4).

Nach Studer (14) setzten die Rindenhormone den Zellstoffwechsel des Bindegewebes herab, verlangsamten die Zellteilungsvorgänge und bringen überschüssende Mesenchymproliferation zum Stillstand. Die Hemmung der Proliferationsvorgänge des Bindegewebes ist eine wesentliche Ursache für die antiphlogistische Wirkung des ACTH bzw. seiner Rindenhormone. Die Hemmwirkung erstreckt sich allerdings nur auf meso- und ektodermales, nicht dagegen auf entodermales Gewebe.

Die Bedeutung der Hypophysen-Nebennierenrindenachse (2)

Ein Organismus mit funktionstüchtiger NNR beantwortet Belastungen, seien sie mechanischer, chemischer oder psychischer Art, neben den spezifischen Anpassungserscheinungen mit von Fall zu Fall gleichförmigen Abwehrreaktionen, die unabhängig von der besonderen Natur des schädigenden Reizes den allgemeinen Widerstand des Körpers gegen den Stress erhöhen.

Stress ist ein von Selye (6) eingeführter Begriff und bedeutet zugleich das schädigende Prinzip und den Zustand der Schädigung. Es handelt sich hier um einen Zustand nicht spezifischer Spannung in der lebenden Materie, der sich durch greifbare morphologische Veränderungen an endokrinen Drüsen (NNR) zeigt, die unter der Kontrolle des HVL stehen.

Die Stressreaktionen bestehen u. a. in einer negativen Stickstoffbilanz, gestörtem Kohlehydratstoffwechsel, Ketosis und bei längerer Dauer in Leberverfettung, Wasserretention, negativer Kaliumbilanz mit hypochlorämischer und hypokaliämischer Alkalosis, Involution bzw. Wachstums- hemmung der lymphatischen Organe und Gewebe, Eosinopenie sowie vermehrter Glucocorticoid- und 17-Ketosteroidausscheidung im Harn.

Da sich diese Symptome weitgehend mit den durch exogene ACTH/Rindenhormonzufuhr hervorgerufenen decken und andererseits beim adrenal- ektomierten bzw. nebennierenrindeninsuffizienten Tier eine enge Begren- zung aller Stoffwechselvorgänge besteht, glaubte man, die Stresswirkung als spezifische NNR-Hormonwirkung ansehen zu können. Diese Folgerung war allerdings nicht ganz richtig, denn der Sinn dieser Reaktion kann es nur sein die Abwehr- und Widerstandskraft des Körpers im Notfall zu stei- gern.

Wäre die Stressreaktion tatsächlich eine Rindenhormonwirkung, so müsste auch bei m adrenalintakten Organismus eine exogene R. H. -Zufuhr die Abwehr und Widerstandskraft steigern. Leger (15) u. a. konnten aber be- weisen, dass das nur dann zutrifft, wenn der Organismus durch vorange- gangene Beanspruchung ermüdet ist. Ausserdem antwortet nach Ingle (16) auch das nebennierenlose, durch Hormonsubstitutionsdosen am Leben er- haltene Tier auf Stress normal mit den üblichen Reaktionen. Da, wie in diesem Falle, eine konstante, zur Wirkung gelangende Hormonmenge un- möglich die Dynamik der Stressreaktion steuern kann, muss die Wirkung

von ACTH bzw. der Rindenhormone (RH) dahingehend charakterisiert werden, dass sie die Stressreaktion zwar ermöglichen, nicht aber ihre auslösende Ursache sind.

ACTH/RH sensibilisieren den Organismus auf Stress, ihre Wirkung ist also unspezifisch.

Die Gesamtkörperwirkung und die Unspezifität der Stoffwechselwirkungen lassen vermuten, dass die RH auf dem Niveau der Zelle angreifen, diese Vermutung ist allerdings rein spekulativ. Dagegen lässt sich aus allen durch ACTH/RH ermöglichten Reaktionen deutlich die Tendenz erkennen, im Notfall mit allen Mitteln die Widerstandskraft sofort zu erhöhen (Hebung des peripheren Kreislaufs und Erhöhung der psychischen Reaktivität) auf Kosten der im Notfall weniger wichtigen Lebensfunktionen wie Wundheilung, Schmerzempfindung und entzündliche Abwehr. Der HVL- NNR-Achse kommt also für die Aufrechterhaltung der Homeostasis neben anderen Mitregulatoren eine hervorragende Stellung zu. Sie und ihre noch unbekannten Mitregulatoren sind von nervösen Zentren weitgehend unabhängig.

ACTH/RH setzen den Organismus instand, auf innere und äussere Beanspruchungen zu reagieren, indem sie ihn für diese sensibilisieren ohne dafür spezifisch zu sein. Die Aufgabe der HVL/NNR-Achse besteht darin, die Produktion der Rindenhormone dem Körperbedarf entsprechend zu regulieren und im Notfall zu garantieren. Dies wird erreicht durch eine sehr reaktive, von nervösen Zentren weitgehend unabhängige Selbstregulation.

Auf den Ablauf der Stressreaktion wurde in einem früheren Artikel (ACTH: Chemie und Wirkung) bereits eingegangen.

Nomenklatur, Herkunft und Bedeutung der 17-Ketosteroide

Unter 17-Ketosteroiden (17) verstehen wir bestimmte harnpflichtige Derivate von NNR- und Keimdrüsenhormonen, die chemisch durch einen den Sterinen sehr ähnlichen Grundkörper und eine Ketogruppe am 17. C-Atom dieses Skeletts charakterisiert sind. Die Bauelemente dieses Gerüsts sind Ringe aus je 6 bzw. 5 Kohlenstoffatomen, die zum Cyclopen-

tanoperhydrophenantren, dem sog. Steran kondensiert sind.

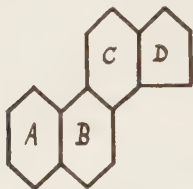


Abb. 6: Steran
(Cyclopentanoperhydrophenantren)

Nach internationalen Nomenklaturregeln sind sämtliche C-Atome dieses Gerüsts und seiner Seitenketten in einer bestimmten Reihenfolge nummeriert, die einzelnen Ringe werden mit A, B, C und D bezeichnet. Die 17-Ketosteroide gehören naturgemäss der C_{19} Reihe an, d.h. den nicht phenolischen Steroiden. Sie können sich aber (4) sowohl von der C_{19} als der C_{21} Reihe, also den typischen Rindenhormonen ableiten.

Die meisten der bisher entdeckten 17-Ketosteroide wurden im Urin gefunden; nämlich das Androsteron, das Isoandrosteron, das Dehydroisoandrosteron (DHA), das 11-Oxyandrosteron, das Androstandion, das Ätiocholanolon und das 11-Oxyätiocholanolon (4). Die Harnsterioide stellen nach Franke (18) etwa 1% der Gesamtsterioide dar.

Dorfman (19) ist es gelungen, auch aus NNR-Brei drei 17-Ketosteroide zu isolieren; er hat jedoch über deren Struktur keine näheren Angaben gemacht.

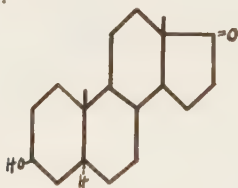


Abb. 7: Androsteron

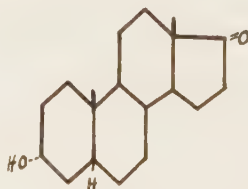


Abb. 8: Ätiocholanolon

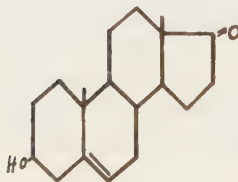


Abb. 9: Dehydroisoandrosteron

F. Leuthardt (4) glaubt, dass bisher nur das Adrenosteron und das Androstadien in der NNR nachgewiesen worden sind.

Den grössten Prozentsatz der im Urin isolierten 17-Ketosteroide nehmen Paaby (20) zufolge das Androsteron, Ätiocholanolon und das Dehydroisoandrosteron ein. Nach Dorfman (19) kann das DHA teils als DHA im Urin ausgeschieden, teils kann es auch zu Androsteron und Ätiocholanolon umgewandelt werden.

Über die Herkunft der 17-Ketosteroide ist heute zwar einiges bekannt, doch sind noch längst nicht alle Einzelheiten ihrer Entstehung geklärt. Wir wissen heute, dass Androsteron und Ätiocholanolon aus Testosteron, Pregnan aus Progesteron, die reduzierenden Steroide und wahrscheinlich auch weitere 17-Ketosteroide, soweit sie sich nicht von hypothetischen N-Hormonen ableiten, aus den Glucocorticoiden stammen (17).

(Als N-Hormone (Nitrogencorticoide) wurden von Albright hypothetische Produkte der NNR bezeichnet, die den Eiweissstoffwechsel beeinflussen sollen.)

Einige dieser Abbauprodukte besitzen, von den physiologisch Aktiven Östrogenen abgesehen, noch einen mehr oder minder grossen Rest ihrer ursprünglichen biologischen Wirkung, so z.B. das Androsteron. Die meisten der etwa 45 aus Harn isolierten Steroide sind aber im Tierversuch unwirksam (17).

Während man ursprünglich, entsprechend der androgenen Eigenschaft des zuerst isolierten Androsterons in den 17-Ketosteroiden in erster Linie Derivate von Keimdrüsenhormonen zu sehen glaubte, hat sich inzwischen herausgestellt, dass höchstens 1/3 aus den Testes stammt, der grössere Rest aber aus der NNR (17).

Schon im Tierexperiment wurde nämlich von Womack und Koch (21) gefunden, dass nicht nur im Männerharn Stoffe mit der Wirkung eines männlichen Hormons und im Frauenharn östrogene Stoffe vorkommen, sondern dass umgekehrt auch Männer sog. weibliche Hormone und Frauen sog. männliche Hormone regelmässig und physiologischerweise ausscheiden. Diese Tatsache wurde sowohl mittels chemisch präparativer Methoden als auch durch die Bestimmung der 17-Ketosteroide bestätigt. Die von Frauen, Eunuchen und Kastraten in etwa gleicher Menge ausgeschiedenen 17-Ketosteroide können also nicht aus den Testes stammen, als Quelle kommt vielmehr in erster Linie die NNR in Betracht. Auch die Ovarien (Ausnahme Ovarialtumoren) scheiden aus (17).

Während Zimmermann (17) eine Entstehung der 17-Ketosteroide sowohl aus den glucocorticoiden als auch den androgenen Rindenhormonen annimmt, hält Sartorius (22) nur die letzte der beiden Entstehungsarten für wahrscheinlich. Sayers (23) sieht in dem Gehalt der NNR an Cholesterin und Ascorbinsäure einen wesentlichen Faktor bei der Produktion der 17-Ketosteroide.

Die Grössenangaben über die 17-Ketosteroidausscheidung sind bei den einzelnen Autoren unterschiedlich, je nach der angewandten Methodik. Die Werte liegen aber trotzdem jeweils so dicht zusammen, wie man es bei biologischem Untersuchungsmaterial nur erwarten kann; auch sind die relativen Abweichungen jeweils die gleichen. Da auch beim gleichen Menschen die Ausscheidungswerte nicht unerheblichen Tagesschwankungen unterliegen, muss die 17-Ketosteroidausscheidung an mehreren Tagen bestimmt und jeweils zu Alter und Geschlecht in Beziehung gebracht werden (17).

Bei Männern liegt der Gipfel der Ausscheidung zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr mit Mittelwerten von 15 - 25 mg/Tag und Maxima bis zu etwa 30 mg/Tag. Danach sinkt die Ausscheidungskurve relativ schnell bis zum 50. Lebensjahr auf Mittelwerte von etwa 12 mg, um dann langsam weiter bis zu wenigen mg/Tag im Greisenalter abzufallen, ohne ganz aufzuhören. Die entsprechenden Werte bei Frauen liegen etwa um 30% niedriger (17). Auch Hamburger (18) hat ähnliche, wenn auch etwas niedrigere Werte gefunden. Bei Männern liegt das Maximum der Ausscheidung ebenfalls zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, die Mittelwerte betragen 10 - 20 mg/Tag, die Maxima liegen bei etwa 25 mg/Tag. Die Ausscheidung bei Frauen liegt hier auch etwa 1/3 unter den männlichen Werten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Sartorius (22), dessen Untersuchungen sich allerdings nur auf vereinzelte Fälle stützen. Er gibt folgende Mittelwerte für Männer an: 22 Jahre 11,0 mg, 24 Jahre 9,1 mg, 28 Jahre 14,7 mg und 37 Jahre 12,8 mg/Tag. Unter pathologischen Verhältnissen kann es zu geringfügigen, teils auch ausgeprägten Abweichungen von der Norm kommen, die durch eine grössere oder kleinere Produktion an Muttersubstanzen in der Drüse, durch Änderung der Leberfunktion oder durch eine Änderung der Nierenausscheidung zustandekommen können (17). Während Zimmermann (17) der Diurese keinen Einfluss auf die 17-Keto-

steroidausscheidung zuschreibt, lässt er den zweifellos vorhandenen Einfluss der Leber noch offen, wenn auch eine Erniedrigung der 17-Ketosteroidausscheidung bei Leberkranken beschrieben wurde.

Mit Sicherheit kommt es dagegen (17) bei Hyperfunktion der NNR (bestimmte Formen der Pubertas præcox, Pseudohermaphroditismus femininus, Hirsutismus und Virilismus, adrenocorticales Cushing-Syndrom), Hyperfunktion der Gonaden (Pubertas præcox durch Testistumor) und der Hypophyse, ausserdem während der Schwangerschaft, bei Arthritis rheumatica sowie bei Anstrengungen, akuten Traumen, schweren Operationen, durch meteorotrope Faktoren und nicht zu vergessen durch exogene ACTH- bzw. Rindenhormonzufuhr zu einer Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin (17). Eine Verminderung dieser Ausscheidung findet sich bei NNR-Insuffizienz (Morb. Addison), Unterfunktion der Hypophyse (hypophysärer Infantilismus, Simmondsche Kachexie) sowie anderer Hormondrüsen (Dystrophia adiposogenitalis, Eunuchoidismus, Gynäkomastie, Myxödem, Diabetes), bei allergischen Vorgängen (schweres Asthma, Gicht) sowie bei Ruhe, Hunger und chronisch auszehrenden Krankheiten.

Eine der vielen Bedeutungen, die in der 17-Ketosteroidausscheidung liegen können, ist die Erkennung und Differenzierung von endokrinen Störungen bzw. Krankheitsbildern. So spricht z.B. eine tägliche 17-Ketosteroidausscheidung von über 100 mg für das Vorliegen eines NNR-Tumors (17). Damit ist ein chemischer Test für einen Tumor und eventuell auftretende Recidive gegeben. Die Differenzialdiagnose zwischen adrenocorticalem und hypophysärem Cushing, die klinisch oft recht schwierig sein kann, ist nach Venning und Browne (24) ohne jeden Eingriff durch eine Harnhormonanalyse möglich. Das adrenocorticale Cushing-Syndrom zeichnet sich durch hohe 17-Ketosteroidausscheidung bei niedrigen Glucocorticoidwerten aus, während beim hypophysären Cushing die 17-Ketosteroidausscheidung normal, die Glucocorticoidwerte dagegen erhöht sind.

Während Zimmermann (17) und Franke (18) glauben, aus dem Verhalten der 17-Ketosteroide eindeutige Rückschlüsse auf den Funktionszustand der NNR ziehen zu können, kann sich Sartorius (22) nicht ganz dieser Auffassung anschliessen. Er glaubt, dies auf Grund der Komplexität der endokri-

nen Korrelationen, im Zusammenhang mit der Vielzahl der bekannten NNR-Hormone und der sie beeinflussenden Faktoren ablehnen zu müssen.

Die 17-Ketosteroide stellen nach seiner Ansicht nur einen begrenzten Ausschnitt aus dem Spektrum der im Harn auftretenden Steroide dar und nur durch quantitative Erfassung weiterer Gruppen von Harnsteroiden und genauere Kenntniss der Physiologie ihrer im Körper auftretenden Vorläufer, sei es vielleicht in Zukunft möglich im Zusammenhang mit dem klinischen Bild den funktionellen Zustand der NNR zu erfassen.

Die 17-Ketosteroide und der diagnostische ACTH-Stress in der Chirurgie

Es waren in erster Linie Hartenbach und Mitarbeiter (25), die eindeutig das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung geprüft haben. An einer Reihe von über 200 männlichen Patienten wurden dabei jeweils vor und nach der Operation folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Bestimmung der Glucocorticoidausscheidung im Urin,
2. Bestimmung der Eosinophilen,
3. Bestimmung der Blutplättchen,
4. Bestimmung des Blutzuckers,
5. Bestimmung des Reststickstoffes und der Harnsäure,
6. Bestimmung der Alkalireserve,
7. Bestimmung der Elektrolyte Kalium und Natrium,
8. Bestimmung der Serum-Eiweissverhältnisse,
9. Bestimmung der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

In bezug auf die Glucocorticoid- und 17-Ketosteroidausscheidung zeigten sich dabei typische Veränderungen, die sowohl von der Grösse als dem Ausgang des jeweiligen Eingriffs abhängig waren. Ein letaler Ausgang zeichnete sich dadurch ab, dass die postoperative Glucocorticoid- bzw. 17-Ketosteroidausscheidung sank oder nur wenig anstieg, während beim Überstehen der Operation die Ausscheidungsverhältnisse dieser Harnsteroiden beträchtlich über den Ausgangswerten lagen. Man hatte also mit Hilfe dieser Untersuchungen, die über den Funktionszustand der NNR

Aufschluss gaben, das Reaktionspotential des ganzen Organismus erfasst; eine Tatsache, die bei Kenntnis der vielfältigen und tiefgreifenden Funktionen der NNR nicht schwer verständlich erscheint.

In der Auswirkung auf die Praxis wurde auf die Möglichkeit verwiesen, durch Gaben von ACTH eine operationsähnliche Stimulierung der NNR herbeizuführen und je nach dem Verhalten der Harnderivate ihrer Hormone, bestimmte Aussagen über die Belastungsfähigkeit eines Patienten zu machen; d. h., gegebenenfalls schon vor der Operation eine gezielte Substitution betreiben zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit war dem Verfasser die Aufgabe gestellt, an einer grösseren Zahl männlicher Patienten die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin vor und nach einer ACTH-Belastung zu untersuchen und zu prüfen, wieweit sich die je nach Ausscheidung gestellte Prognose mit den tatsächlichen Operations- bzw. Heilergebnissen in Einklang bringen liess.

Eigene Untersuchungen

In Zusammenarbeit mit W. Völk (26), der die Glucocorticoidausscheidung prüfte und uns freundlicherweise Einsicht in seine Ergebnisse gewährte, untersuchten wir an etwa 60 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik München die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin vor und nach einem ACTH-Stoss.

Die Einteilung der Patienten erfolgte, wie aus der nachfolgenden Übersicht hervorgeht, nach Alter, Krankheit und Verlauf in verschiedene Gruppen, denen zum Vergleich die Werte Gesunder entsprechenden Alters gegenübergestellt wurden. Wir beschränkten uns dabei auf Männer, um eventuell vorhandene Einflüsse des Zyklus auszuschalten.

Unter benignen Krankheitsbildern verstehen wir z. B. Endangiitis obliterans, Ulcus ventriculi oder duodeni, Prostatahypertrophie, Nierensteine, Hernien usw., mit malignen Krankheitsbildern waren Carcinome und Sarkome gemeint.

Guter Heilverlauf bedeutete bei Endangiitis obliterans eine Besserung des Leidens, bei Prostatahypertrophie und Nierensteinen gute oder sich erho-

lende Nierenfunktion, bei Carcinom-Sarkom- und Ulcuspatienten ein Überstehen der Operation.

a.) Die Einteilung der Patienten:

<u>Patientengut</u>	<u>Alter in Lebensjahren</u>		
<u>A. Gesunde:</u>	20 - 40	40 - 60	60 - 80
<u>B. Benigne Krankheitsbilder:</u>			
günstiger Heilverlauf:	20 - 40	40 - 60	60 - 80
ungünst. Heilverlauf:	20 - 40	40 - 60	60 - 80
<u>C. Maligne Krankheitsbilder:</u>			
günstiger Heilverlauf:	20 - 40	40 - 60	60 - 80
ungünst. Heilverlauf:	20 - 40	40 - 60	60 - 80

<u>Altersgruppe:</u>	I	II	III
----------------------	---	----	-----

b.) Die Methodik ihrer Untersuchung:

Nachdem von Zimmermann (17) angegebenen Verfahren, auf das hier nur mit wenigen Worten eingegangen sei, untersuchten wir je 50 cm³ des 24-Stunden-Sammelurins unserer Patienten.

Dabei werden nach Hydrolyse der Harnprobe sämtliche 17-Ketosteroide mit Äther extrahiert und nach Abtrennung störender Begleitstoffe zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in absolutem Alkohol aufgenommen und mit gleichen Teilen m-Dinitrobenzol und KOH versetzt. Die Lösung bekommt bei reinen Hormonen eine violettrote Farbe, deren Intensität bei gleicher Temperatur, gleicher Alkalität, gleicher Zeit und gleicher Konzentration an m-Dinitrobenzol nur von dem Hormongehalt abhängig ist.

Durch Photometrieren im Elektrophotometer von Eppendorf (Filter 546) und Umrechnung auf die Tagesurinmenge, werden die Hormonwerte mit Hilfe einer aus Reinsubstanzen angefertigten Eichkurve bestimmt.

Für den ACTH-Stress benützten wir etwa 100 Einheiten ACTH (Hersteller: Organon München Pasing), die in 500 ccm physiologischer NaCl-Lösung als Tropfinfusion verabreicht wurden.

Ergebnisse

Die 17-Ketosteroidausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress bei gesunden Personen unter Berücksichtigung von drei Altersgruppen:

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Vor ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>
G. J.	22 J.	10,66 mg	20,92 mg	-
A. A.	23 J	18,36 mg	30,45 mg	12,60 mg
L. G.	23 J	33,65 mg	54,34 mg	26,56 mg
B. E.	47 J	17,27 mg	20,42 mg	14,92 mg
K. H.	47 J	7,93 mg	11,01 mg	13,28 mg
L. W.	50 J	2,77 mg	13,50 mg	-
T. M.	44 J	8,44 mg	13,65 mg	-
E. E.	73 J	12,57 mg	13,90 mg	15,72 mg
F. M.	80 J	5,72 mg	7,30 mg	14,52 mg
A. E.	71 J	1,50 mg	3,50 mg	1,60 mg
B. J.	73 J	4,30 mg	5,70 mg	4,50 mg

Bei gesunden Personen der Altersgruppe I beträgt die tägliche 17-Ketosteroidausscheidung im Mittel 21 mg. Nach ACTH steigt sie auf durchschnittlich 35 mg/Tag an und am zweiten nach ACTH liegt sie bei etwa 19,5 mg.

In der Altersgruppe II liegen die Ausgangswerte bei 9,1 mg/Tag, steigen nach dem Stress auf rund 14,6 mg/Tag an und bewegen sich am zweiten Tage danach um 14 mg.

Die Personengruppe III zeigt, dem Alter entsprechend, schon wesentlich niedrigere Ausgangswerte, etwa 5,7 mg/Tag.

Nach der ACTH-Infusion steigen die Durchschnittswerte auf 7,6 mg an, am zweiten Tage danach liegen sie mit 9 mg sogar noch höher.

Die 17-Ketosteroidausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress bei benignen Krankheitsbildern mit günstigem Heilverlauf unter Berücksichtigung von drei Altersgruppen:

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Vor ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>
L.S.	35 J	Nierensteine	19,72 mg	23,90 mg	18,24 mg
S.R.	32 J	Endangiit. obl.	14,40 mg	24,20 mg	11,50 mg
M.E.	25 J	Sehnenplastik	14,80 mg	15,90 mg	-
R.A.	31 J	Ösoph.-Plastik	7,34 mg	9,85 mg	8,64 mg
S.E.	42 J	Ureterstein	21,70 mg	22,40 mg	18,60 mg
B.S.	57 J	Ulc. Jejuni pepticum	9,27 mg	10,22 mg	-
G.J.	49 J	Morb. Bechterew	9,94 mg	10,17 mg	10,27 mg
G.G.	72 J	Prostata Hyptr.	5,28 mg	8,10 mg	-
R.J.	63 J	" "	8,96 mg	7,35 mg	-
H.J.	64 J	Blasensteine	5,92 mg	3,00 mg	-
B.J.	73 J	Prostata Hyptr.	4,30 mg	5,70 mg	-
S.M.	63 J	"	10,93 mg	12,01 mg	-
E.M.	62 J	Endangiit. obl.	8,53 mg	9,07 mg	-
S.J.	63 J	"	22,10 mg	28,00 mg	23,40 mg

Bei den benignen Krankheitsbildern mit günstigem Heilverlauf betragen die Durchschnittswerte der täglichen 17-Ketosteroidausscheidung im Alter von 20 - 40 Jahren 14 mg. Nach ACTH steigen sie auf 18,5 mg an und am zweiten Tag nach der ACTH-Infusion betragen sie 12,8 mg.

In der Altersgruppe II fanden wir Ausgangswerte von 13,6 mg/Tag, die nach dem Stress auf 14,2 mg und am zweiten Tag danach auf 14,4 mg angestiegen waren.

In der nächsten Gruppe liegt der Durchschnitt bei 9,4 mg vor und bei 10,47 mg nach ACTH.

Die 17-Ketosteroidausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress bei benignen Krankheitsbildern mit ungünstigem Heilverlauf unter Berücksichtigung von drei Altersgruppen:

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Vor ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>
G. E.	25 J	Morb. Raynaud	14, 13 mg	12, 20 mg	6, 60 mg
K. L.	38 J	Ulc. duodeni	12, 30 mg	16, 30 mg	16, 40 mg
K. E.	40 J	Endangiit. obl.	11, 80 mg	11, 40 mg	10, 60 mg
K. A.	46 J	Chron. Tbc.	10, 80 mg	7, 00 mg	7, 70 mg
S. J.	51 J	Endangiit. obl.	7, 20 mg	9, 22 mg	7, 08 mg
V. K.	59 J	"	9, 30 mg	11, 30 mg	9, 40 mg
S. V.	59 J	Nebenhoden Tb.	10, 00 mg	9, 30 mg	-
H. G.	63 J	Endangiit. obl.	9, 70 mg	8, 56 mg	9, 57 mg
D. H.	67 J	"	10, 30 mg	7, 60 mg	4, 50 mg
U. E.	64 J	Nierensteine	12, 05 mg	13, 46 mg	-

Die benignen Krankheitsbilder mit ungünstigem Heilverlauf zeigten in der Altersgruppe I eine durchschnittliche 17-Ketosteroidproduktion von 12,74 mg/Tag. Nach der ACTH-Belastung stiegen die Werte nur auf 13,6 mg an und bei der dritten Kontrolle waren sie auf 11,2 mg/Tag gesunken.

Ähnlich verhielten sich die 40 - 60 jährigen Patienten dieser Gruppe. Die entsprechenden Mittelwerte sind: 9,3 mg vor, 9,09 mg nach und 8,06 mg zwei Tage nach dem Stress.

Noch deutlicher zeigt sich der ungünstige Heilverlauf in der Stressbeantwortung der 60 - 80 jährigen Patienten. Die Werte liegen anfangs mit 10,68 mg/Tag verhältnismässig hoch, sinken nach der ACTH-Belastung auf 9,7 mg ab und betragen am zweiten Tage danach nur mehr 7,03 mg.

Die 17-Ketosteroidausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress bei malignen Krankheitsbildern mit günstigem Heilverlauf unter Berücksichtigung von drei Altersgruppen:

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Vor ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>
B.R.	20 J	Obersch. Sark.	11,56 mg	9,45 mg	15,50 mg
F.M.	25 J	Rectum Ca.	4,10 mg	13,60 mg	7,90 mg
F.K.	57 J	Blasen Ca.	11,70 mg	12,60 mg	-
S.P.	50 J	Hypernephrom	14,13 mg	18,85 mg	-
B.K.	60 J	"	8,28 mg	9,50 mg	20,01 mg
K.G.	52 J	Rectum Ca.	10,27 mg	16,12 mg	8,30 mg
D.L.	67 J	Cardia Ca.	3,20 mg	8,30 mg	-
N.J.	67 J	"	8,36 mg	15,56 mg	11,32 mg
G.J.	74 J	Penis Ca.	8,26 mg	9,20 mg	-
A.M.	70 J	Magen Ca.	6,72 mg	10,28 mg	8,18 mg
H.F.	61 J	Bronch. Ca.	7,13 mg	6,00 mg	8,50 mg
G.S.	68 J	Rectum Ca.	10,91 mg	14,80 mg	11,40 mg
M.M.	70 J	"	10,70 mg	7,40 mg	13,40 mg

Die malignen Krankheitsbilder mit gutem Heilverlauf zeigen eine, den Gesunden gleichen Alters ähnliche Stressbeantwortung, wenn auch der Anstieg der 17-Ketosteroide lange nicht so ausgeprägt ist. Im Alter von 20 - 40 Jahren liegt der Tagesdurchschnitt bei 7,83 mg vor, 11,52 mg nach und 11,7 mg zwei Tage nach ACTH.

Die Patienten der nächsten Altersklasse verhalten sich ähnlich. Sie steigen von 11,01 mg über 14,26 mg auf 17,13 mg an.

Auch die Patienten der dritten Altersklasse, die den späteren Eingriff ohne Schwierigkeiten überstanden, weisen eine steigende Ausscheidungstendenz auf. Die entsprechenden Werte sind: 7,94 mg vor, 10,76 mg nach und 9,33 mg zwei Tage nach der Infusion.

Die 17-Ketosteroidausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress bei malignen Krankheitsbildern mit ungünstigem Heilverlauf unter Berücksichtigung von drei Altersgruppen:

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Vor ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>	<u>Nach ACTH</u>
S. J.	22 J	Obersch. Sark.	3,84 mg	6,35 mg	2,24 mg
C. B.	58 J	Cardia Ca.	4,50 mg	6,20 mg	-
S. M.	59 J	Magen Ca.	4,85 mg	5,61 mg	-
F. R.	48 J	"	3,26 mg	5,44 mg	4,70 mg
Z. C.	56 J	"	10,10 mg	8,90 mg	10,82 mg
W. J.	64 J	Cardia Ca.	5,52 mg	7,60 mg	-
M. F.	65 J	"	5,90 mg	7,00 mg	-
K. M.	66 J	"	5,10 mg	5,40 mg	-
W. G.	67 J	Magen Ca.	3,04 mg	2,71 mg	-
G. E.	64 J	"	16,00 mg	14,30 mg	9,20 mg
L. W.	77 J	"	1,52 mg	3,80 mg	2,57 mg
K. L.	69 J	Bronch. Ca.	1,90 mg	1,75 mg	-

Bei den malignen Krankheitsbildern mit ungünstigem Heilverlauf stand uns in der Altersgruppe I nur ein Patient zur Verfügung. Seine Werte sind Ausdruck erschöpfter Reserven des Organismus. Die 40 - 60 jährigen Carcinomkranken reagierten auf den Stress ebenfalls nur mit einer ganz geringen Steigerung der 17-Ketosteroidproduktion und überstanden den anschliessenden Eingriff nicht. Die Leerwerte betragen hier im Durchschnitt 5,57 mg/Tag; nach ACTH steigen sie geringfügig auf 6,53 mg an und am zweiten Tage danach betragen sie 7,76 mg.

Der Verlauf bei den Carcinomkranken der Altersgruppe III ist ähnlich. Ihre Ausgangswerte liegen bei 5,56 mg/Tag, nach der Belastung beträgt der Durchschnitt 6,08 mg und 5,88 mg.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde durch die quantitative Erfassung der 17-Ketosteroide im Urin vor und nach einem ACTH-Stress der Versuch unternommen, im voraus die Operationsfähigkeit und den ungefähren Heilverlauf unserer Patienten zu bestimmen.

Es zeigte sich dabei, dass die Kranken mit gutem Operations- und Heilverlauf, ganz gleich welcher Krankheits- und Altersgruppe sie angehörten, auf den ACTH-Stoß im Durchschnitt mit einem kräftigen Anstieg der 17-Ketosteroidausscheidung antworteten, also ähnlich wie Gesunde gleichen Alters reagierten. Umgekehrt war bei Patienten, die den anschließenden Eingriff nicht überstanden oder bei denen sich keine Besserung des Leidens einstellte, wiederum unabhängig von Alter und Krankheit, nach dem ACTH-Stoß nur ein geringfügiger Anstieg oder sogar ein Abfall der 17-Ketosteroidproduktion zu verzeichnen.

Diesen klaren Verhältnissen bei den Durchschnittswerten stehen bei genauer Durchsicht der Tabellen vereinzelt Fälle gegenüber, die, obwohl ihre tägliche 17-Ketosteroidausscheidung nach ACTH gesunken war, einen günstigen Heilverlauf zeigten, während andere wiederum trotz guter Stressbeantwortung postoperativ ad exitum kamen. Hier verhalf uns der Vergleich mit der täglichen Glucocorticoidausscheidung rasch zu einer befriedigenden Lösung. Sämtliche Patienten, die trotz gleichbleibender oder leicht abfallender 17-Ketosteroidproduktion einen guten Heilverlauf aufwiesen, waren (nach unserer Ansicht auf Kosten der 17-Ketosteroide) mit ihren Glucocorticoiden auf ein Mehrfaches des Ausgangswertes angestiegen, während andererseits Patienten, die bei gleichbleibender oder ansteigender 17-Ketosteroidproduktion einem späteren Eingriff erlagen, nach ACTH ausnahmslos wesentlich weniger Glucocorticoide ausschieden als vorher.

Damit scheint nach unserer Überzeugung festzustehen, dass nur durch die gleichzeitige Bestimmung sowohl der 17-Ketosteroide als auch der Glucocorticoide ein sicherer Anhalt für die Belastungsfähigkeit eines Patienten gewonnen werden kann.

Literaturverzeichnis

- 1.) R. Ammon u. W. Dirscherl Fermente, Hormone, Vitamine 1948
- 2.) Documenta Geigy Wissenschaftl. Tabellen 1955
- 3.) Seitz u. Amreich Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I 1953
- 4.) F. Leuthardt Lehrb. der Physiolog. Chemie 1957
- 5.) Bush Schweiz. Med. Wchschr. 85, 645, 1955
- 6.) Hans Selye Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom 1950
- 7.) Engel Endocrinology 49, 538, 1951
- 8.) Ferd. Hoff Aus L. Heilmeyer Spez. Patholog. Physiologie 1955
- 9.) Müller u. Mitarb. Schweiz. Med. Wchschr. 85, 1218 1955
Schweiz. Méd. Wchschr. 86, 1335 1956
Helv. Med. Acta 23, 610, 1956
- 10.) Thorn New England J. Med. 248, 292, 1953
- 11.) Thorn u. a. New England J. Med. 242, 783, 824, 865, 1950
Trans. Ass. Am. Phys. 62, 233, 1949
Trans. Ass. Am. Phys. 57, 199, 1942
- 12.) Koller u. Zollikofer Experientia 6, 299, 1950
- 13.) Baker u. a. Rec. Progr. in Horm. Res. 7, 331, 1952
- 14.) Studer Z. Rheumaforsch. 9, 11, 12, 377, 1950
- 15.) Leber et al. Proc. Socl. exp. Biol. 76, 529, 1948
- 16.) Ingle D. J. in Gordon Symposion on Steroid Hormones 150, 1950

Lebenslauf

Am 12. Februar 1934 wurde ich, Gerhard Landgraf, als erster Sohn des Kaufmanns Alex Landgraf und seiner Ehefrau Berta in Bodenmais in Niederbayern geboren.

Nach vierjährigem Besuch der dortigen Volksschule trat ich im September 1944 an die Oberschule Deggendorf über und verblieb dort bis Kriegsende. Vom 8. Januar 1946 an besuchte ich die Oberrealschule Cham, an der ich im Juni 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1952/53 an der Universität München; nach dem fünften Semester unterzog ich mich an der gleichen Universität mit Erfolg der ärztlichen Vorprüfung.

Von den sechs klinischen Semestern studierte ich je eines an den Universitäten Innsbruck und Köln, den Rest wiederum in München.

Im Frühjahr 1958 legte ich an der hiesigen Ludwig - Maximilians - Universität mit Erfolg das Medizinische Staatsexamen ab.

